

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
30 mai 2003 (30.05.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 03/043689 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : A61N 1/30

Francine [FR/FR]; 189, Boulevard Murat, F-75016 Paris (FR). ROY, Pierre [FR/FR]; 8, passage du Plateau, F-75019 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR02/03473

(74) Mandataires : MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75116 Paris-cedex 17 (FR).

(22) Date de dépôt international :

11 octobre 2002 (11.10.2002)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

01 13177 12 octobre 2001 (12.10.2001) FR

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

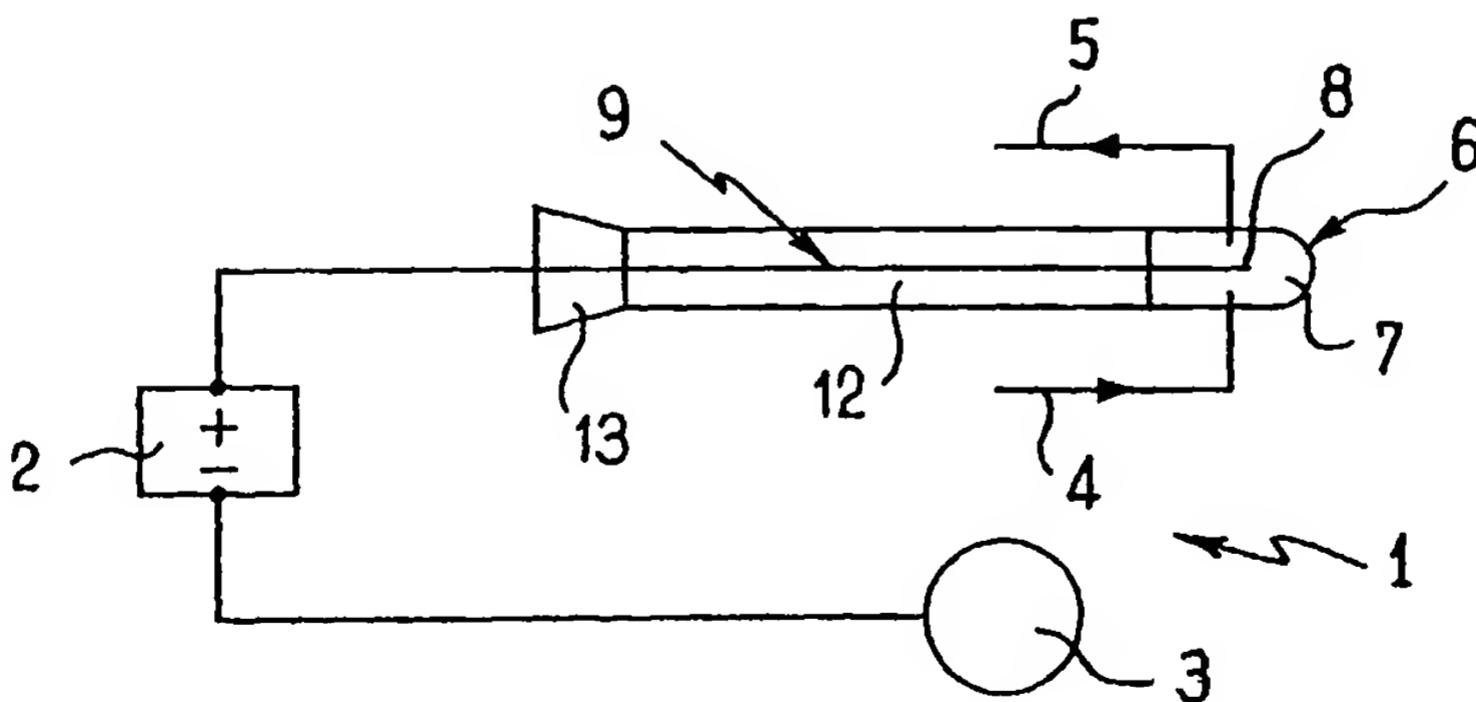
(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : OPTIS FRANCE S.A. [FR/FR]; 52, Rue du théâtre, F-75015 Paris (FR).

(84) États désignés (regional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: DEVICE FOR MEDICINE DELIVERY BY INTRAOCULAR IONTOPHORESIS OR ELECTROPORATION

(54) Titre : DISPOSITIF DE DELIVRANCE DE MEDICAMENTS PAR IONTOPHORESE OU ELECTROPORATION INTRAO-  
CULAIRE



(57) Abstract: The invention concerns a device for ocular delivery of an active principle by peroperative intraocular iontophoresis or electroporation comprising a reservoir (7) for receiving a solution comprising the active principle, means for diffusing (8, 6) the active principle connected to the reservoir, means for injecting (4) the solution into the reservoir, and means (5) for exerting suction of the content of the reservoir during an injection of the solution therein by the injection means.

WO 03/043689 A1

(57) Abrégé : Le dispositif d'application oculaire d'un principe actif par iontophorese ou électroporation intraoculaire peropératoire comprend un réservoir 7 apte à recevoir une solution comprenant le principe actif, des moyens de diffusion (8, 6) du principe actif connectés au réservoir, des moyens d'injection (4) de la solution dans le réservoir, ainsi que des moyens (5) aptes à exercer une aspiration d'un contenu du réservoir pendant une injection de la solution dans celui-ci par les moyens d'injection.



OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

**Déclaration en vertu de la règle 4.17 :**

— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement*

**Publiée :**

— *avec rapport de recherche internationale*

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

**DISPOSITIF DE DELIVRANCE DE MEDICAMENTS PAR IONTOPHORESE OU  
ELECTROPORATION INTRAOCULAIRE**

L'invention concerne un dispositif d'applications d'un principe actif par iontophorèse ou électroporation 5 destiné à la thérapie de l'œil pour améliorer la délivrance intraoculaire de principes actifs en ophtalmologie.

La iontophorèse, comme l'électroporation, utilise 10 le courant électrique pour permettre la diffusion d'une molécule chargée à travers une membrane biologique. Sous l'effet du courant électrique, la perméabilité de la membrane biologique est augmentée, ce qui permet le passage de molécules plus importantes, et le champ 15 électrique pousse les molécules à travers cette membrane.

Actuellement, les dispositifs de iontophorèse oculaire existant sont des dispositifs périoculaires. Le 20 document US-A-4 564 016 présente un tel dispositif comportant un ballonnet monté sur l'extrémité distale d'une sonde. Ce ballonnet permet de dégager l'espace rétrobulbaire (derrière l'œil). Un tel dispositif présente l'inconvénient majeur de mettre sous pression 25 l'œil dont la pression normale est de 18 mmHg. Au-delà de 21 mmHg, les risques de glaucome aigu dû à une augmentation brusque de la pression oculaire sont importants, ce glaucome menant à la perte de la vision par endommagement du nerf optique.

30 D'autre part, ce type de dispositif, lors de son utilisation, engendre une pression dans les espaces périoculaires (rétro et pérribulbaire). Cette pression peut entraîner une mauvaise irrigation sanguine par compression au niveau de la tête du nerf optique. Dans

certains cas, cela peut aller jusqu'à une occlusion veineuse ou artérielle conduisant à une perte visuelle partielle ou totale.

Un autre inconvénient dû à un tel dispositif est  
5 que la paroi du globe oculaire à cet endroit est épaisse. De plus, ce dispositif ne permet pas de cibler avec précision les cellules ou les organes de l'œil et la surface traitée est importante. Cela ne permet pas d'assurer un traitement correct et optimal d'une cible  
10 intraoculaire à traiter comme par exemple des cellules de la rétine.

Un but de l'invention est de fournir un dispositif d'application d'un principe actif par iontophorèse ou  
15 électroporation intraoculaire permettant de cibler avec précision la zone à traiter tout en évitant les risques de glaucome.

Pour cela, on prévoit, selon l'invention, un  
20 dispositif d'application oculaire d'un principe actif par iontophorèse ou électroporation intraoculaire peropératoire comprenant un réservoir apte à recevoir une solution comprenant le principe actif, des moyens de diffusion du principe actif connectés au réservoir, le  
25 dispositif comportant en outre des moyens d'injection de la solution dans le réservoir ainsi que des moyens aptes à exercer une aspiration d'un contenu du réservoir pendant une injection de la solution dans celui-ci par les moyens d'injection.

30 Ainsi, la présence de moyens d'injection coordonnés à des moyens d'aspiration permet de conserver :

- une pression constante et définie au sein du réservoir,

- un volume constant et défini si le réservoir est apte à se déformer.

Ceci est compatible avec une introduction du réservoir au sein du globe oculaire sans augmentation sensible de la pression du globe. Ceci évite les risques de glaucome et permet d'approcher avec précision les cellules cibles à traiter et de ne traiter qu'icelles, sans qu'il y est de diffusion de principe actif dans tout l'espace oculaire.

10

Avantageusement, le dispositif présente au moins une des caractéristiques suivantes :

- le dispositif comporte un tube d'injection et un tube d'aspiration s'étendant l'un dans l'autre et aptes à être raccordés au réservoir,
- les moyens de diffusion sont disposés à une extrémité distale d'une sonde,
- le réservoir est disposé à l'extrémité distale,
- le dispositif comporte un tube d'injection et un tube d'aspiration s'étendant à l'intérieur d'une sonde,
- l'extrémité distale de la sonde forme un angle par rapport à la direction selon laquelle la sonde s'étend principalement,
- l'angle est compris entre  $90^\circ$  et  $170^\circ$ , permettant ainsi un contact avec la rétine tout en gardant une visibilité optimale de la manipulation à travers le cristallin,
- l'angle est de l'ordre de  $135^\circ$ ,
- 30 - une électrode de iontophorèse ou d'électroporation s'étend dans une sonde, notamment à l'intérieur du réservoir.

- les moyens de diffusion comportent une paroi poreuse apte à laisser passer le principe actif, en particulier sous l'effet d'un courant de iontophorèse ou d'électroporation,
- 5 - le réservoir présente une paroi comportant au moins un orifice de diffusion,
- l'orifice est recouvert par une membrane perméable ou semi-perméable apte à laisser passer le principe actif, en particulier sous l'effet d'un courant de iontophorèse ou d'électroporation,
- 10 - l'orifice latéral est bouché du côté du réservoir par un bouchon en matériau absorbant apte à laisser passer le principe actif, en particulier sous l'effet d'un courant de iontophorèse ou d'électroporation,
- 15 - le dispositif comporte en outre une fibre optique apte à être reliée à une source lumineuse et agencée de sorte à éclairer l'environnement des moyens de diffusion, notamment les cellules cibles à traiter,
- 20 - le dispositif comprend une seconde fibre optique apte à être reliée à une caméra agencée de sorte à enregistrer des images de l'environnement des moyens de diffusion, notamment les cellules cibles à traiter.
- 25

On prévoit aussi, selon l'invention, une sonde pour l'application oculaire d'un principe actif par iontophorèse ou électroporation intraoculaire comportant un réservoir apte à recevoir une solution comprenant le principe actif, des moyens de diffusion du principe actif connectés au réservoir, la sonde comportant en outre un tube d'injection de la solution dans le

réservoir et un tube d'aspiration d'un contenu du réservoir.

On prévoit en outre, selon l'invention, une méthode chirurgicale apte à mettre en œuvre le dispositif présentant au moins l'une des caractéristiques précitées et présentant au moins une des étapes suivantes :

- mise en place d'une électrode de retour reliée à un générateur sur les tissus avoisinant le globe oculaire à traiter,
- l'électrode de retour est une électrode de type cutanée,
- l'électrode de retour est apte à être positionnée sur tout ou partie de la surface externe du globe oculaire,
- incision de la sclère du globe oculaire à traiter,
- introduction par l'incision de la sonde dans le vitré,
- positionnement de l'extrémité distale de la sonde dans le voisinage de la zone à traiter du globe oculaire,
- injection dans le réservoir d'une solution contenant le principe actif par les moyens d'injection et régulation de la pression et/ou du volume du réservoir avec les moyens d'aspiration,
- mise sous tension de l'électrode de la sonde reliée au générateur durant un temps donnée et pour une tension donnée,
- arrêt du générateur,
- retrait de la sonde, ainsi que de l'électrode de retour,
- fermeture de l'incision de la sclère.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront lors de la description ci-après d'un mode préféré de réalisation ainsi que de variantes.

Aux dessins annexés :

5     - la figure 1 est une représentation schématique d'un dispositif d'application intraoculaire selon l'invention,

10    - la figure 2a est une vue partielle de l'extrémité distale d'une sonde selon un premier mode de réalisation de l'invention,

15    - la figure 2b est une coupe selon IIb-IIb de l'extrémité distale de la sonde de la figure 2a,

20    - la figure 3a est une vue partielle de l'extrémité distale de la sonde selon un deuxième mode de réalisation de l'invention,

25    - la figure 3b est une vue en coupe selon IIIb-IIIb de l'extrémité distale de la sonde de la figure 3a,

30    - la figure 4 est une vue en coupe de l'extrémité distale d'une sonde selon un troisième mode de réalisation de l'invention,

      - les figures 5a à 5e sont différents modes de réalisation de l'extrémité distale et du réservoir d'une sonde selon l'invention,

      - la figure 6 représente une sonde selon une variante de réalisation de l'invention,

      - la figure 7 est une coupe anatomique d'un globe oculaire, et

      - la figure 8 est une coupe anatomique du globe oculaire montrant l'insertion lors de l'utilisation d'une sonde selon l'invention.

En référence à la figure 1, nous allons décrire un dispositif d'application oculaire d'un principe actif

par iontophorèse ou électroporation intraoculaire selon l'invention. Le dispositif 1 comporte un générateur de courant 2 relié à une première électrode 3, dite électrode de retour, et à une deuxième électrode 8, dite 5 électrode principale ou active. A cette électrode principale 8 est associée un réservoir 7 qui est apte à recevoir le principe actif à appliquer ou bien une solution contenant le principe actif. Le réservoir 7 comporte des moyens d'injection 4 ainsi que des moyens 10 d'aspiration 5. D'autre part, le réservoir comporte une paroi poreuse 6 apte à ne laisser passer le principe actif que lors de la iontophorèse ou de l'électroporation. Le réservoir 7 peut être monté sur une sonde 9. De préférence, le réservoir se trouve au 15 niveau de l'extrémité distale de la sonde 9.

L'électrode de retour 3 est destinée à fermer le circuit électrique formé par le générateur, l'électrode principale et les tissus organiques. L'électrode 3 est 20 placée en regard de l'électrode principale 8 et des tissus organiques à traiter ou bien préférentiellement dans l'environnement proche de ces tissus à traiter, comme nous le verrons ultérieurement. Dans ce cas, l'électrode de retour 3 est une électrode cutanée de 25 type TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation ou stimulation nerveuse électrique transcutanée). Elle est composée principalement d'un adhésif conducteur cutané et d'un film conducteur en carbone relié au générateur par un cordon électrique.

30

L'électrode principale 8 est constituée de manière préférentielle d'un matériau choisi parmi une large

variété de matériaux conducteurs électriquement. Ces matériaux peuvent être :

- inertes. Ils ne se corrodent pas de façon électrochimique du fait de la présence du courant électrique lors du fonctionnement du dispositif. Ces matériaux inertes sont de l'acier inoxydable, du platine, de l'or, du carbone, du tungstène, etc...

- sacrificiels. Ils se transforment, sous l'action du courant électrique lors du fonctionnement du dispositif, en ions métalliques qui se précipitent, évitant l'électrolyse de la solution comprenant le principe actif. Ces matériaux sont l'argent, le cuivre, etc...

Selon d'autres variantes de réalisations, l'électrode principale 8 est constituée d'encre ou de polymère conducteur, ou encore de particules conductrices dispersées dans une matrice.

D'autre part, l'électrode principale 8 se présente sous la forme soit d'un fil, soit d'un film, soit d'une plaque, soit encore d'un matériau tressé.

Le générateur de courant 2 délivre un courant continu présentant une intensité comprise entre 0.5 et 5mA environs, pendant une période allant de 0.5 à 10 minutes environ. En fonction de la résistance des tissus organiques participant au circuit, résistance susceptible de varier durant la iontophorèse, la tension délivrée par le générateur 2 s'adapte selon la loi d'Ohm  $U=R \cdot I$ , où  $U$  est la tension en Volts,  $R$  la résistance en Ohms et  $I$  l'intensité en Ampères ; cependant la tension délivrée par le générateur 2 ne peut jamais excéder 20V.

Selon une variante de réalisation, le générateur 2 peut être un générateur de courant alternatif. Le courant alternatif a pour avantage d'éviter une variation du pH due à des phénomènes d'oxydo-réduction au niveau de l'électrode principale. La plage de fréquence de ce courant alternatif est choisie de manière à permettre une perméabilité optimale des tissus à traiter. Dans ce cas, l'électrode de retour 3 est de préférence une électrode de type ECG (ElectroCardioGramme) et composée d'un adhésif cutané et d'un film en Ag/AgCl présentant une impédance très faible.

Selon une autre variante de réalisation, le générateur 2 peut fournir un profil de courant présentant des pics de tension très élevée, compris entre 50 et 2500V environs, et de très courte durée, comprise entre 0.01 et 0.1s environs, et ce, sous faible intensité. Ce type de profil est couramment utilisé lors de l'électroporation.

La sonde 9 comporte, ici, trois parties principales : une embase de connexion 13, un tube 12 et une extrémité distale 7 comportant le réservoir 7. L'embase de connexion 13 est de type Luer femelle qui est le standard universel de connexion des cathéters intraveineuses. Cette embase est de forme générale de cône de diamètre d'entrée de l'ordre de 4 mm et de conicité de l'ordre de 6%. Le tube de la sonde est réalisé en matériau polymère biocompatible de préférence comme du PolyChlorure de Vinyle, du Polyéthylène, du PolyPropylène, du PolyAmide, du PolyEther Bloc Amide, du PolyUréthane ou du Silicone, suivant les

caractéristiques de dureté et de transparence souhaitées.

En référence aux figures 2a et 2b, nous allons 5 décrire un premier mode de réalisation de la sonde 9. La sonde 9 comprend une tubulure d'injection 4 débouchant dans le réservoir 7 situé à l'extrémité distale de la sonde 9. Cette tubulure 4 chemine le long de la sonde 9 sensiblement de manière parallèle à un axe longitudinal 10 de ladite sonde. De même, une tubulure d'aspiration 5 chemine de manière sensiblement parallèle à la tubulure 4 au sein de la sonde 9 et plonge au sein du réservoir 7. Comme illustré à la figure 2b, préférentiellement la sonde est de section circulaire ainsi que les tubulures 15 4 et 5. Le diamètre de cette section circulaire est compris entre environ 0.9mm (Gauge 20) et environ 2.1mm (Gauge 14). La longueur de la sonde 9 est comprise entre 20 et 50 mm environ.

20 En référence aux figures 3a et 3b, nous allons décrire un second mode de réalisation de la sonde 9. La sonde 9, comme précédemment, présente une tubulure d'injection 4 débouchant dans le réservoir 7 situé à l'extrémité distale de la sonde. La tubulure 4 présente 25 un axe longitudinal qui se confond quasiment avec un axe longitudinal de la sonde 9. Ce dernier fait office de tubulure d'aspiration 5. Sensiblement le long de l'axe longitudinal de la tubulure 4 et de la sonde 9 se trouve l'électrode 8. De préférence, la sonde 9 ainsi que la 30 tubulure 4 présentent une section circulaire. Ainsi l'électrode 8, la tubulure d'injection 4 et la sonde 9 sont sensiblement coaxiaux.

En référence à la figure 4, nous allons décrire un troisième mode de réalisation de la sonde 9. Comme illustré sur cette figure, la sonde 9 présente une section circulaire. Au sein de cette sonde 9, cheminent 5 de manière sensiblement parallèle à un axe longitudinal de la sonde 9 une tubulure d'injection 4 de section préférentiellement circulaire, une tubulure d'aspiration 5 de section préférentiellement circulaire dans laquelle se trouve l'électrode 8. De plus, la sonde 9 présente 10 une première fibre optique 10 qui est reliée à une source lumineuse non représentée de manière à acheminer des rayons lumineux au voisinage de l'extrémité distale de la sonde 9 pour éclairer l'environnement de la cible à traiter. Enfin, la sonde 9 peut présenter une seconde 15 fibre optique 11 reliée à une caméra et apte à acheminer vers cette caméra des rayons lumineux provenant de l'extrémité distale de la sonde de manière à faire enregistrer par la caméra des images de l'environnement de la cible à traiter. La présence de ces fibres 20 optiques permet d'améliorer la précision avec laquelle sera manipulée la sonde pour traiter la cible par iontophorèse ou électroporation.

En référence aux figures 5a à 5e, nous allons 25 décrire différents modes de réalisation de la paroi du réservoir.

En référence à la figure 5a, la paroi 106 du réservoir 7 présente une multitude de micro orifices 107 30 traversant la paroi 106. Ces micro-orifices 107 sont aptes à laisser passer les molécules du principe actif sous l'action du champ électrique émis par l'électrode 8 qui permet d'effectuer l'iontophorèse ou

l'électroporation. De préférence, les différents micro-orifices 107 sont uniformément répartis sur une bande entourant le réservoir dont la largeur ne dépasse pas la taille du réservoir. De préférence encore, différents 5 micro-orifices 107 sont situés sur une portion limitée de la paroi du réservoir. Les micro-orifices présentent un diamètre moyen compris entre 0.01 et 0.1 mm environ.

En référence à la figure 5b, la sonde 9 est ouvert 10 à son extrémité distale 9, un ballon 206 est enfilé sur l'extrémité distale ouverte de la sonde 9, le ballon faisant office de réservoir 7. La membrane formant le ballon 206 est une membrane de préférence semi-perméable ou perméable ou encore micro poreuse apte à ne laisser 15 passer les molécules du principe actif que sous l'action du champ électrique généré par l'électrode 8 lors de la iontophorèse ou de l'électroporation.

Sur la figure 5c, l'extrémité distale de la sonde 9 20 présente un embout poreux 306 entourant le réservoir 7. L'embout poreux est apte à ne laisser passer les molécules du principe actif que sous l'effet du champ électrique généré par l'électrode 8 lors de la iontophorèse ou de l'électroporation.

25

Sur la figure 5d, l'extrémité distale de la sonde 9 présente un orifice débouchant 406 apte à faire communiquer le réservoir 7 avec l'extérieur de la sonde. De préférence, l'orifice 406 est situé sur une paroi 30 latérale entourant le réservoir 7. Cet orifice 406 est bouché par une membrane de préférence perméable ou semi-perméable ou encore micro poreuse 407. Cette membrane 407 peut être située sur l'orifice 406 à l'intérieur du

réervoir 7 ou bien positionnée sur l'orifice 406 à l'extérieur du réservoir 7. Préférentiellement dans ce cas la membrane pourra être un manchon enfilé sur l'extrémité distale de la sonde et venant recouvrir 5 l'orifice 406. L'orifice traversant est réalisé par un perçage présentant un diamètre moyen compris entre 0.5 à 1mm environ. La membrane présente une porosité comprise entre 1 et 10  $\mu\text{m}$  environ.

10 Sur la figure 5e, l'extrémité de la sonde 9 présente la même configuration d'extrémité que celle représentée sur la figure 5d. L'orifice 406 est ici bouché par un matériau absorbant 507 qui occupe la plus grande partie du réservoir 7. Le matériau absorbant 507, 15 comme la membrane 407, est apte à ne laisser passer les molécules du principe actif que sous l'effet d'un champ électrique issu de l'électrode 8 lors de la iontophorèse ou de l'électroporation. Le matériau absorbant est de préférence de la mousse ou de l'éponge.

20

Dans tous les modes de réalisation de la sonde 9 précédemment décrits, l'électrode principale 8 doit être placée en regard soit de la membrane, soit des orifices de manière à permettre un écoulement optimal du courant électrique vers l'extérieur de la sonde 9, lors du fonctionnement.

D'autre part, selon les modes de réalisation ci-dessus décrits, la surface de traitement effective de 30 cellules cibles est comprise entre environ 50 $\mu\text{m}$  de diamètre et environ 2mm de diamètre.

En référence à la figure 6, la sonde peut être coudée au niveau de son extrémité distale. L'angle  $\alpha$  que forme l'extrémité distale avec le tube 12 de la sonde peut être compris entre  $90^\circ$  et  $170^\circ$ . De manière préférentielle, cet angle est sensiblement égal à  $135^\circ$ . Le choix de cet angle de  $135^\circ$  est fonction de la voie utilisée pour introduire la sonde au sein du globe oculaire, comme nous le verrons ci-dessous. L'angle est choisi de manière à ce que l'axe longitudinal de l'extrémité distale de la sonde 9 soit sensiblement parallèle à la surface que forment les cellules cibles à traiter. Dans une variante de réalisation non représentée, l'angle que forme l'extrémité distale de la sonde avec le tube de la sonde est choisi par l'opérateur au cours de la procédure chirurgicale, de manière à parfaire l'alignement précédent. Pour cela, l'extrémité distale de la sonde 9 comportant le réservoir 7 est monté à rotation autour d'un axe (non représenté), perpendiculaire à l'axe selon lequel s'étend principalement la sonde, sur le tube de la sonde 9, et le dispositif d'application comporte des moyens de mise en œuvre de cette extrémité situés à l'extrémité proximale de ladite sonde.

Nous allons maintenant décrire l'utilisation pratique du dispositif d'application par iontophorèse ou électroporation intraoculaire selon l'invention.

En référence à la figure 7, l'œil 600 a la forme générale d'un ballon. La partie antérieure de la paroi est constituée d'une cornée transparente 608 derrière laquelle se trouve une pupille 607. Cette dernière est séparée de la cornée 608 par une chambre antérieure 605

comportant une humeur aqueuse. La pupille est fermé par un cristallin 604 transparent et conformé à la manière d'une lentille convergente. Le volume 606 situé derrière le cristallin 604 est appelé vitré. La paroi postérieure 5 de l'œil est constituée d'une première couche 601 formant la rétine fonctionnelle puis d'une seconde couche 602 appelée choroïde puis enfin d'une troisième couche 613 appelée sclère. A l'extrémité arrière du globe oculaire part un nerf optique 603. Le cristallin 10 604 est maintenu à l'avant par un iris 609 et est relié à la paroi du globe oculaire au niveau de la limite entre la cornée et la sclère par un corps ciliaire 611. Entre le point d'attache du corps ciliaire 611 et le début de la rétine fonctionnelle 601 se trouve une *pars 15 plana* non fonctionnelle 615. A partir d'un limbe 610 entourant la cornée 608 se trouve une couche de tissu 612 appelée conjonctive s'étendant au-dessus de la sclère juste au niveau de l'implantation des paupières 614.

20

En référence à la figure 8, nous allons décrire le mode opératoire. Le chirurgien effectue une voie d'abord transclérale en effectuant une incision de la sclère au niveau de la *pars plana* non fonctionnelle 615. En effet, 25 à cet endroit particulier, la paroi formant le globe oculaire est la moins épaisse. Ensuite, le chirurgien positionne l'électrode 3 du dispositif d'application 1 sur la peau du visage le plus proche possible de l'œil, de préférence sur le front, la joue ou la paupière (il 30 est aussi possible de positionner l'électrode de retour sous la conjonctive, au contact direct du globe oculaire, ou encore directement dans l'œil). Ensuite il introduit, par l'incision effectuée dans la sclère, la

sonde 9 qui pénètre alors dans le vitré 606. Le chirurgien a la possibilité de suivre l'introduction de la sonde soit directement à travers la cornée et le cristallin qui sont transparents ou bien à l'aide d'une 5 caméra si la sonde est équipée de fibre optique à cet effet, ou bien encore à l'aide d'une lampe à fentes ou d'une lentille. L'introduction de la sonde 9 est réalisée de manière à ce que l'extrémité distale 7 courbée vienne au voisinage des cellules à traiter. Une 10 fois la sonde 9 mis en place, le chirurgien fait circuler un courant dans l'électrode 8 pour effectuer la iontophorèse ou l'électroporation lors de laquelle une certaine quantité de principe actif, fonction de 15 l'intensité du courant d'une part et du temps de mise sous tension, est transférée du réservoir 7 dans les cellules cibles à traiter. Ensuite, le chirurgien retire la sonde 9 puis referme son incision.

Comme nous avons pu le voir, la configuration de la 20 sonde 9 ainsi que la voie d'abord utilisée permet d'appliquer le principe actif de façon très localisée, sans affecter les tissus qui ne sont pas à traiter.

L'indication principale pour l'utilisation du 25 dispositif d'application 1 est l'occlusion de vaisseaux rétiniens, cause classique de la perte totale ou partielle de la vision, en particulier chez les personnes âgées. C'est aussi une des complications des rétinopathies diabétiques.

30 L'occlusion de vaisseaux rétiniens se présente sous deux formes :

- la forme ischémique, la plus rare (10% à 15% des cas), se manifeste par une baisse brutale d'acuité

visuelle évoluant vers la néovascularisation et le glaucome,

- la forme œdémateuse, la plus fréquente (60% à 80% des cas), se manifeste par un brouillard visuel, et évolue soit vers une rémission dans le cas de patients jeunes, soit vers une forme chronique avec dégradation lente de la rétine, soit enfin vers la forme ischémique décrite précédemment.

10 L'occlusion de vaisseaux est considérée comme une urgence et se traite actuellement par des traitements fibrinolytiques (thrombolyse ou dissolution des caillots) par voie générale ou locale, ou par des traitements rhéologiques (soustraction d'une certaine 15 quantité de sang) par voie générale, ou encore par des traitements par phocoagulation laser qui permettent de prévenir ou de faire régresser la néovascularisation d'une part et de lutter contre l'œdème maculaire d'autre part. Le cas de l'injection de fibrinolytiques par voie 20 générale présente des complications hémorragiques importantes. Dans le cas d'injection de ces mêmes fibrinolytiques par voie locale (c'est-à-dire par voie intravitréenne), on observe la survenue d'hémorragies intraoculaires. Ainsi, le dispositif d'application par 25 iontophorèse ou électroporation 1 selon l'invention permet l'injection de ces même fibrinolytiques sur le seul tissu cible à traiter tout en évitant les complications hémorragiques précédemment citées.

30 D'autres pathologies oculaires peuvent être traitées par un dispositif d'application par iontophorèse ou électroporation selon l'invention. Il s'agit des maladies dégénératives de la rétine liées à

l'âge ainsi que des rétinopathies diabétiques en général. De nombreuses molécules sont en cours de développement pour freiner voir arrêter la néovascularisation observée lors de ces pathologies. Ces 5 molécules peuvent être injectées en utilisant un dispositif selon l'invention. Cela permet d'augmenter les concentrations locales des ces médicaments d'une part et d'autre part de pouvoir passer des molécules de taille plus importante dans les tissus cibles, comme par 10 exemple lors d'une administration localisée d'antimitotiques ou d'antiangiogéniques.

De même, le dispositif selon l'invention peut être utilisé pour la transfection par iontophorèse ou 15 électroporation de plasmides ou de médicaments de thérapie génique (comme par exemple des oligonucléotides chimères ou antisens, ou encore des ribozymes) dont le mode d'action principal est la correction de gènes ou de fragments de gènes à l'intérieur des cellules cibles.

20

Bien entendu, on pourra apporter à l'invention de nombreuses modifications sans pour autant sortir du cadre de celle-ci.

25

Revendications

5 1. Dispositif d'application oculaire d'un principe actif par iontophorèse ou électroporation intraoculaire peropératoire comprenant un réservoir (7) apte à recevoir une solution comprenant le principe actif, des moyens de diffusion (8,6;106;206;306;406,307;507) du principe actif connectés au réservoir, caractérisé en ce qu'il comporte en outre des moyens d'injection (4) de la solution dans le réservoir, ainsi que des moyens (5) aptes à exercer une aspiration d'un contenu du réservoir pendant une injection de la solution dans celui-ci par les moyens d'injection.

2. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comporte un tube d'injection (4) et un tube d'aspiration (5) s'étendant l'un dans l'autre et aptes à être raccordés au réservoir.

3. Dispositif selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que les moyens de diffusion sont disposés à une extrémité distale (7) d'une sonde (9).

25 4. Dispositif selon la revendication 3, caractérisé en ce que le réservoir est disposé à l'extrémité distale.

5. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il comporte un tube d'injection (4) et un tube d'aspiration (5) s'étendant à l'intérieur d'une sonde (9).

6. Dispositif selon l'une des revendications 3 à 5, caractérisé en ce que l'extrémité distale de la sonde forme un angle ( $\alpha$ ) par rapport à la direction selon laquelle la sonde s'étend principalement.

5

7. Dispositif selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'angle est compris entre  $90^\circ$  et  $170^\circ$ .

8. Dispositif selon la revendication 7, caractérisé en 10 ce que l'angle est de l'ordre de  $135^\circ$ .

9. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'une électrode de iontophorèse ou d'électroporation (8) s'étend dans une sonde (9).

15

10. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que les moyens de diffusion comportent une paroi poreuse (6;106;306) apte à laisser passer le principe actif, en particulier sous l'effet d'un courant 20 de iontophorèse ou d'électroporation.

11. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le réservoir présente une paroi comportant au moins un orifice de diffusion (107;406).

25

12. Dispositif selon la revendication 11, caractérisé en ce que l'orifice (406) est recouvert par une membrane perméable ou semi-perméable (407) apte à laisser passer le principe actif, en particulier sous l'effet d'un 30 courant de iontophorèse ou d'électroporation.

13. Dispositif selon la revendication 11 ou 12, caractérisé en ce que l'orifice latéral est bouché du

coté du réservoir par un bouchon (507) en matériau absorbant apte à laisser passer le principe actif, en particulier sous l'effet d'un courant de iontophorèse ou d'électroporation.

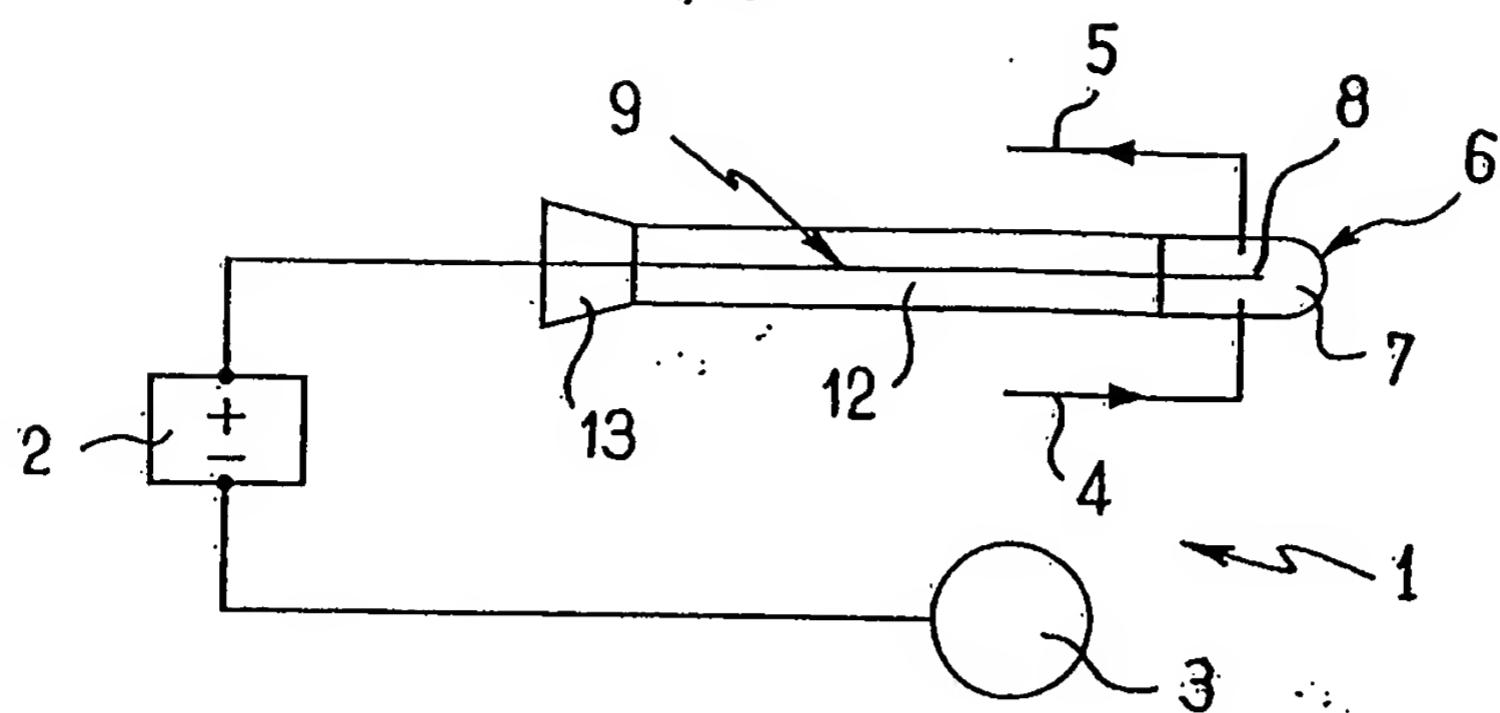
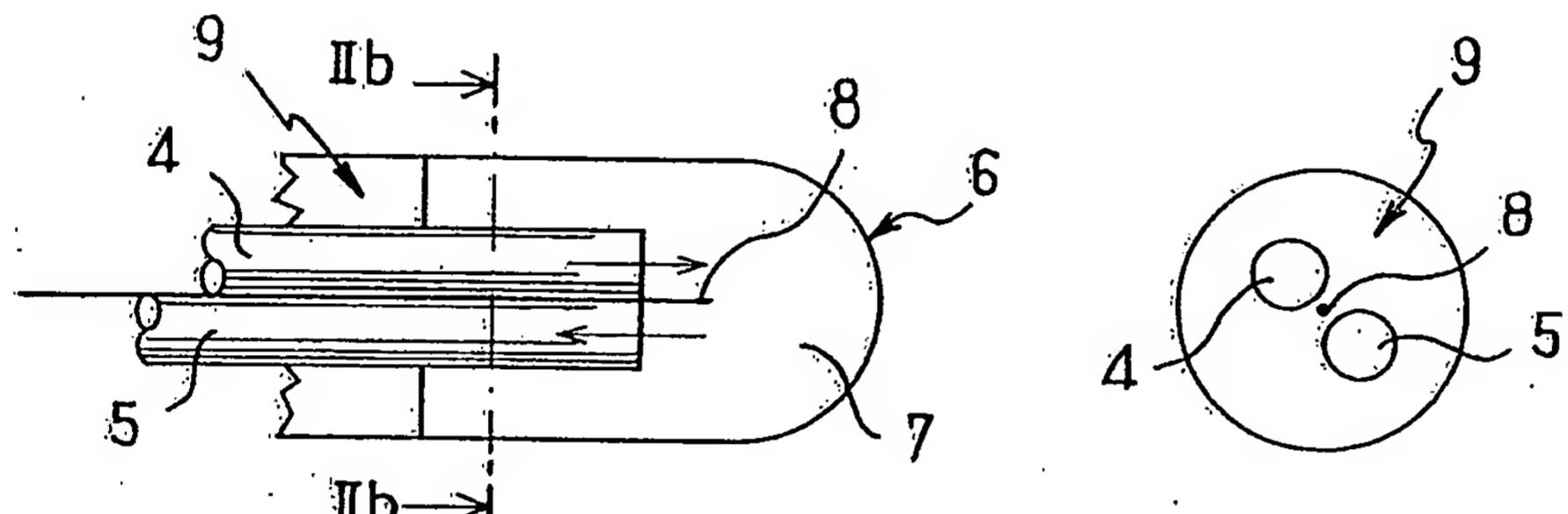
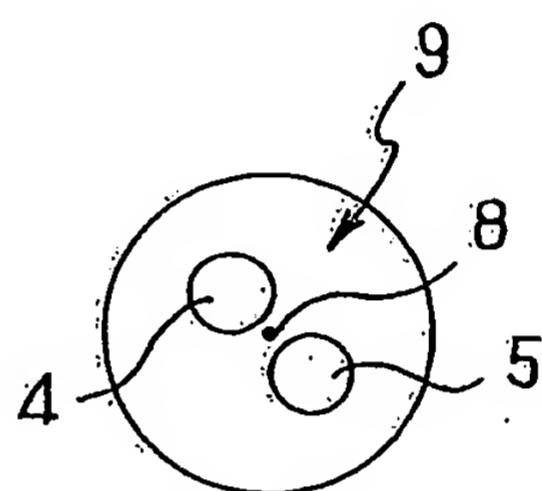
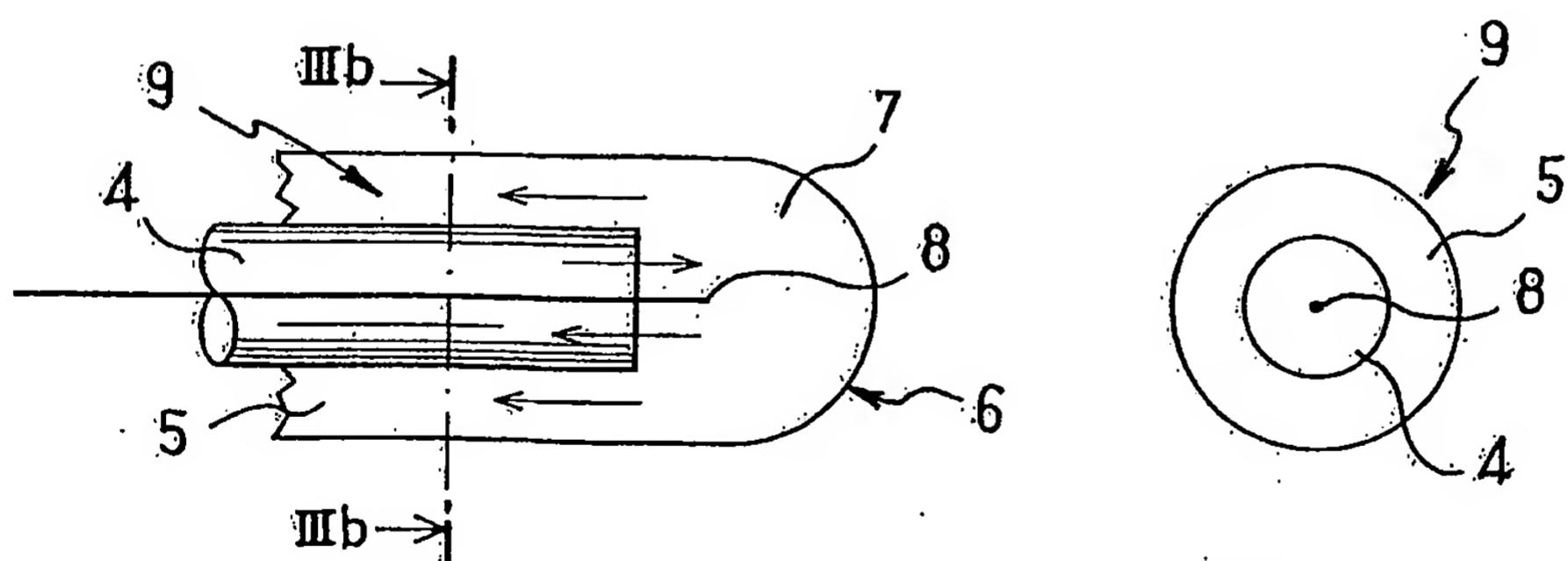
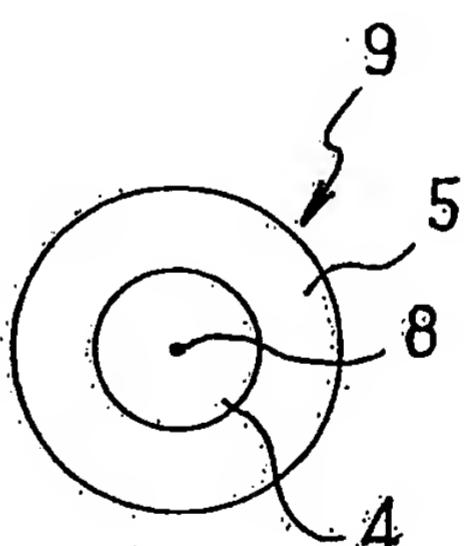
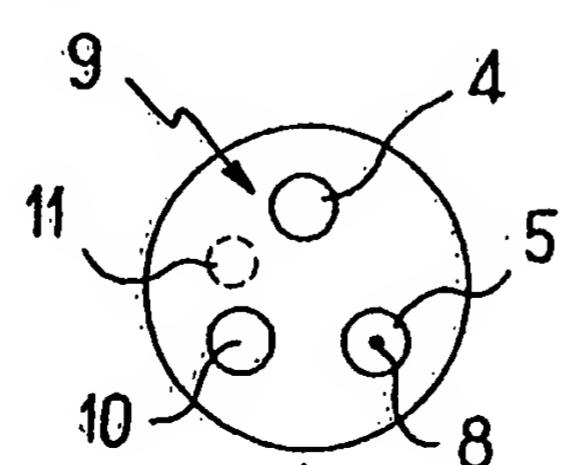
5

14. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisé en ce qu'il comporte en outre une fibre optique (10) apte à être reliée à une source lumineuse et agencée de sorte à éclairer l'environnement des 10 moyens de diffusion, notamment des cellules cibles à traiter.

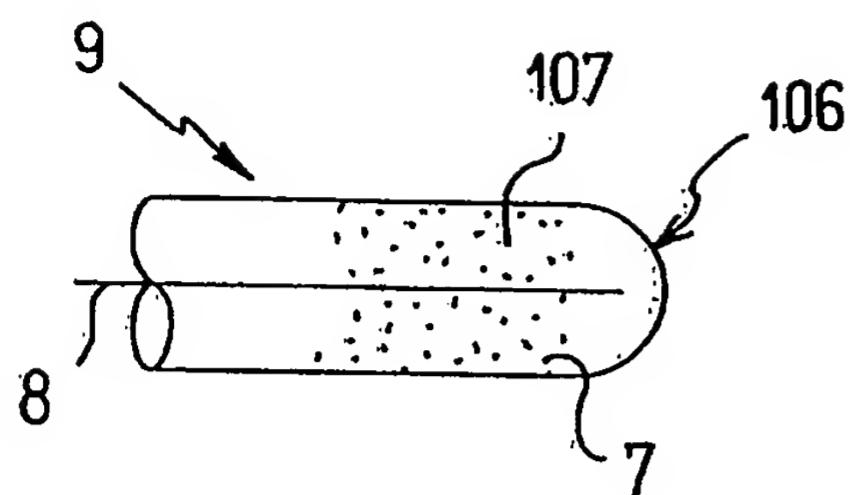
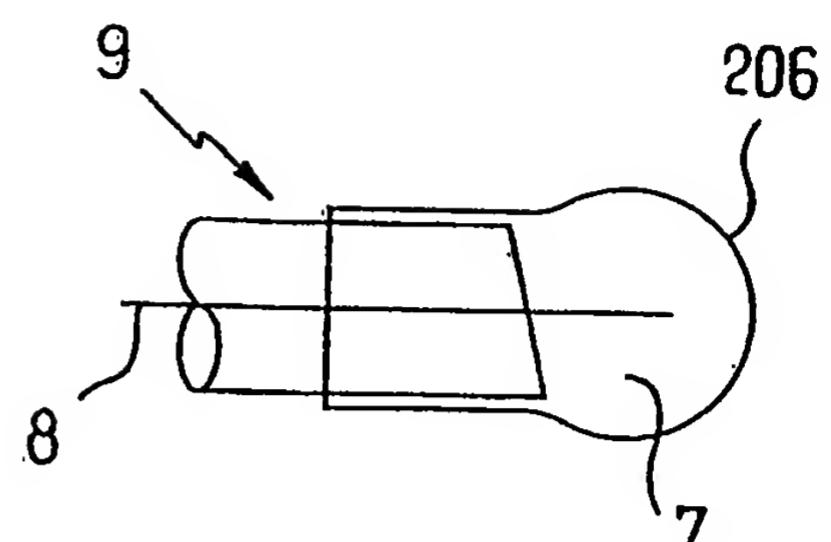
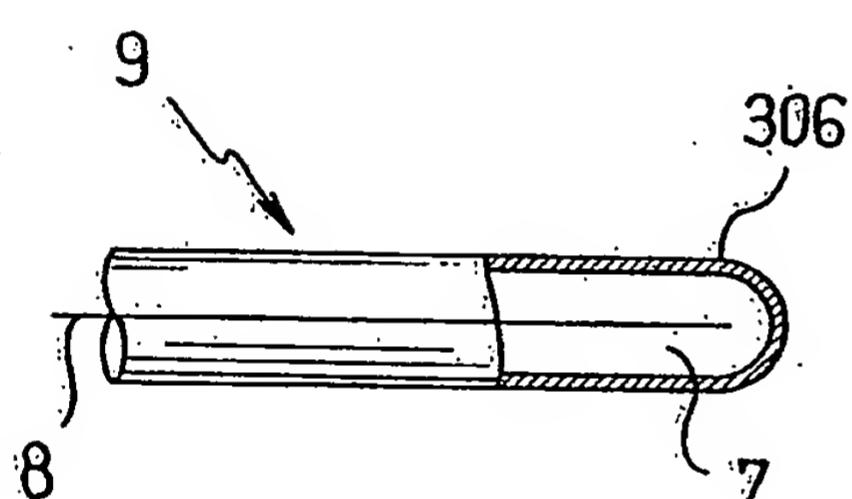
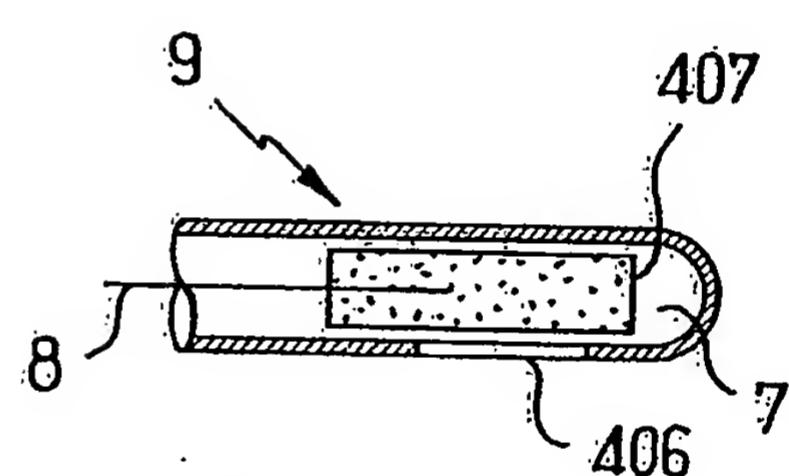
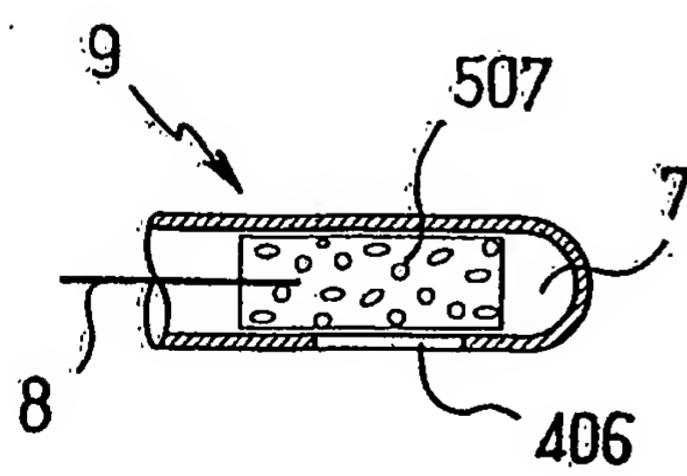
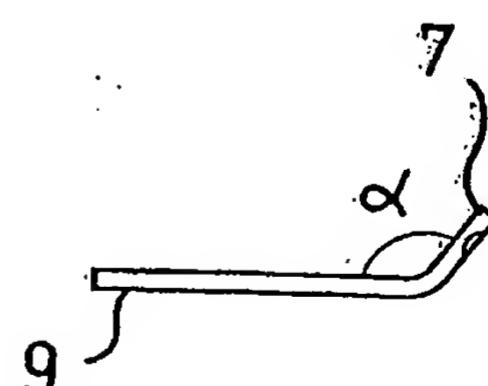
15. Dispositif selon la revendication 14, caractérisé en ce qu'il comprend une deuxième fibre optique (11) apte à 15 être reliée à une caméra et agencée de sorte à enregistrer des images de l'environnement des moyens de diffusion, notamment des cellules cibles à traiter.

16. Sonde pour l'application oculaire d'un principe 20 actif par iontophorèse ou électroporation intraoculaire comportant un réservoir apte à recevoir une solution comprenant le principe actif, des moyens de diffusion du principe actif connectés au réservoir, caractérisé en ce qu'il comporte en outre un tube d'injection de la 25 solution dans le réservoir et un tube d'aspiration d'un contenu du réservoir.

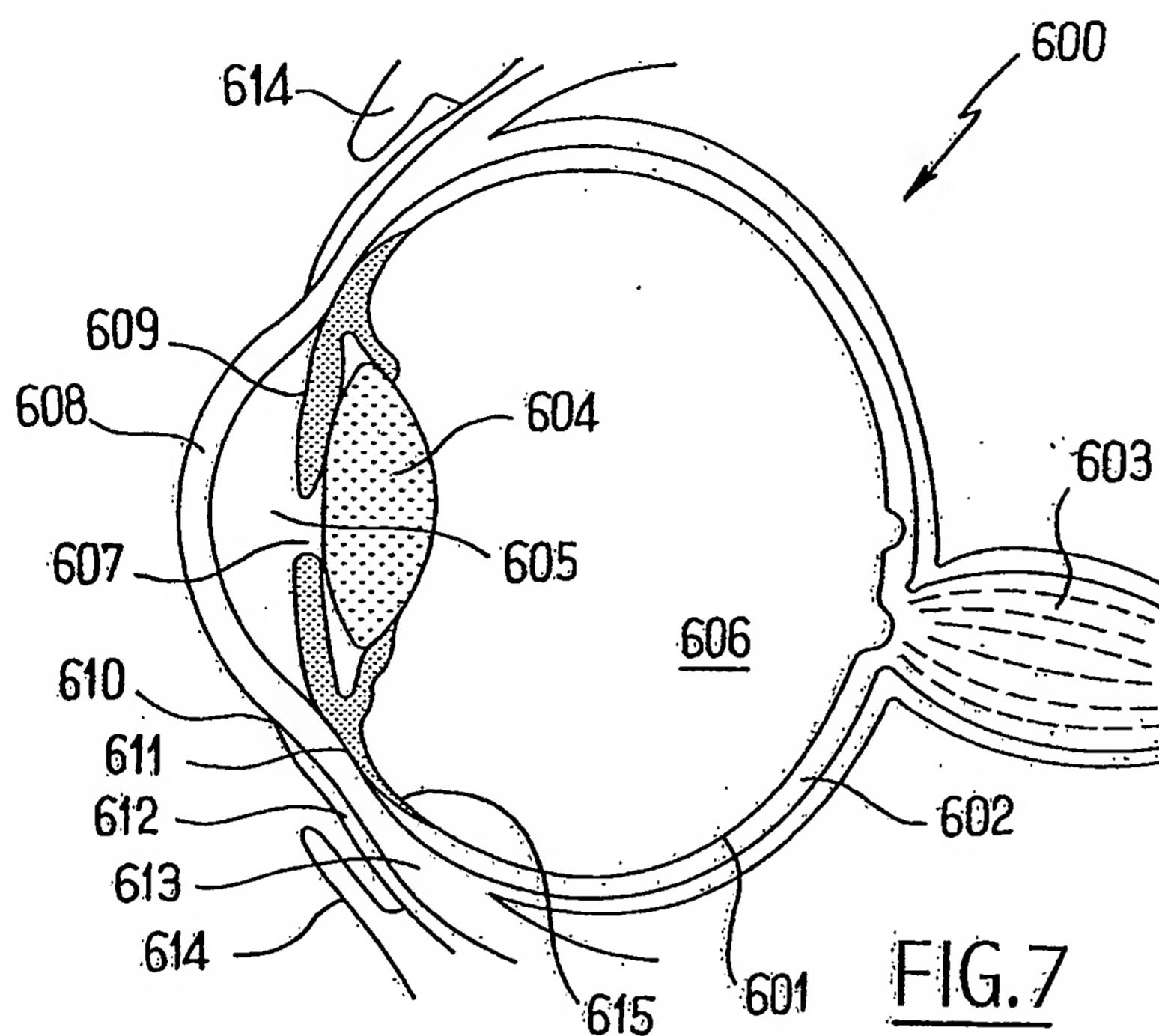
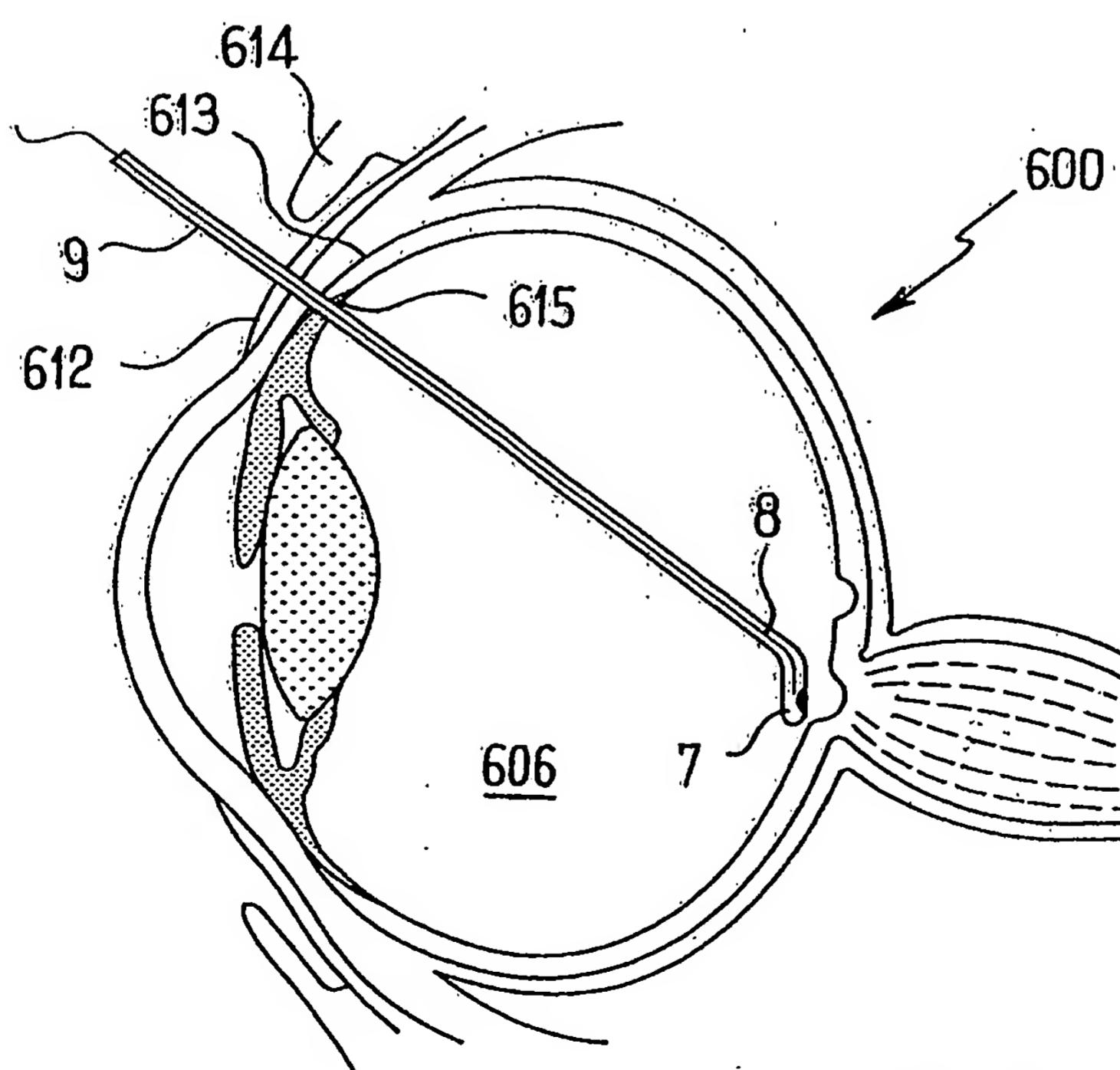
1 / 3

FIG. 1FIG. 2aFIG. 2bFIG. 3aFIG. 3bFIG. 4

2 / 3

FIG.5aFIG.5bFIG.5cFIG.5dFIG.5eFIG.6

3 / 3

FIG. 7FIG. 8

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 02/03473A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61N1/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 564 016 A (MAURICE DAVID M ET AL) 14 January 1986 (1986-01-14) cited in the application column 2, line 7 -column 4, line 62; figures ---	1,16
A	US 6 154 671 A (BEHAR FRANCINE ET AL) 28 November 2000 (2000-11-28) column 2, line 5 -column 3, line 67; figures ---	1,16
A	US 6 101 411 A (NEWSOME DAVID A) 8 August 2000 (2000-08-08) column 3, line 27 -column 4, line 24; figures ---	1,16
		-/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## • Special categories of cited documents :

- A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E\* earlier document but published on or after the international filing date
- L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

• T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

• X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

• Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

• &\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

20 March 2003

Date of mailing of the International search report

26/03/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rakotondrajaona, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 02/03473

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 001 088 A (ROBERTS MICHAEL STEPHEN ET AL) 14 December 1999 (1999-12-14) column 5, line 62 -column 7, line 28; figures ---	1,16
A	EP 1 127 586 A (IOMED INC) 29 August 2001 (2001-08-29) page 2, column 1, line 46 -column 2, line 42; figures -----	1,16

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/03473

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 4564016	A	14-01-1986	NONE			
US 6154671	A	28-11-2000	FR BR EP JP	2773320 A1 9900009 A 0927560 A1 11244323 A	09-07-1999 20-03-2001 07-07-1999 14-09-1999	
US 6101411	A	08-08-2000	NONE			
US 6001088	A	14-12-1999	AU WO	4111796 A 9616693 A1	19-06-1996 06-06-1996	
EP 1127586	A	29-08-2001	AU CA CN EP JP NZ US US	7148700 A 2325428 A1 1309955 A 1127586 A2 2001259046 A 508592 A 2002016575 A1 2002022794 A1	30-08-2001 23-08-2001 29-08-2001 29-08-2001 25-09-2001 27-09-2002 07-02-2002 21-02-2002	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 02/03473

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61N1/30

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 4 564 016 A (MAURICE DAVID M ET AL) 14 janvier 1986 (1986-01-14) cité dans la demande colonne 2, ligne 7 -colonne 4, ligne 62; figures ---	1,16
A	US 6 154 671 A (BEHAR FRANCINE ET AL) 28 novembre 2000 (2000-11-28) colonne 2, ligne 5 -colonne 3, ligne 67; figures ---	1,16
A	US 6 101 411 A (NEWSOME DAVID A) 8 août 2000 (2000-08-08) colonne 3, ligne 27 -colonne 4, ligne 24; figures ---	1,16

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

20 mars 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

26/03/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Rakotondrajaona, C

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR 02/03473

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 6 001 088 A (ROBERTS MICHAEL STEPHEN ET AL) 14 décembre 1999 (1999-12-14) colonne 5, ligne 62 -colonne 7, ligne 28; figures -----	1,16
A	EP 1 127 586 A (IOMED INC) 29 août 2001 (2001-08-29) page 2, colonne 1, ligne 46 -colonne 2, ligne 42; figures -----	1,16

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR 02/03473

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
US 4564016	A	14-01-1986	AUCUN		
US 6154671	A	28-11-2000	FR	2773320 A1	09-07-1999
			BR	9900009 A	20-03-2001
			EP	0927560 A1	07-07-1999
			JP	11244323 A	14-09-1999
US 6101411	A	08-08-2000	AUCUN		
US 6001088	A	14-12-1999	AU	4111796 A	19-06-1996
			WO	9616693 A1	06-06-1996
EP 1127586	A	29-08-2001	AU	7148700 A	30-08-2001
			CA	2325428 A1	23-08-2001
			CN	1309955 A	29-08-2001
			EP	1127586 A2	29-08-2001
			JP	2001259046 A	25-09-2001
			NZ	508592 A	27-09-2002
			US	2002016575 A1	07-02-2002
			US	2002022794 A1	21-02-2002